

(Aus der Medizinischen Klinik der kgl. ung. Franz Josef-Universität in Szeged,  
Ungarn [Vorstand: Prof. Dr. *Stefan Ruzsnyák*].)

## Hämorrhagische Diathese und Vitamin C. Der Nachweis der Hypovitaminosen aus dem Harn.

Von

Dr. L. Armentano.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Februar 1936.)

Durch die chemische Isolierung und die Herstellung in großen Mengen des Vitamin C, die den eingehenden Untersuchungen und langjährigen Versuchen *Szent-Györgyi*s zu verdanken ist, wurde die Bearbeitung von Fragen ermöglicht, die bisher nahezu unlösbar erschienen. Hierher gehört auch die Frage der C-Hypovitaminosen. Unsere Untersuchungen gingen von dem Gedanken aus, daß neben den bekannten Syndromen der Avitaminosen offenbar auch ein Vitaminmangel geringeren Grades bei dem Zustandekommen gewisser Krankheitsbilder eine Rolle spielen muß, wie dies auch aus Tierversuchen hervorgeht. Es fragte sich also zunächst, welche Krankheitsbilder die C-Hypovitaminose erzeugen könne, bzw. wie sich der Mangel geringeren Grades an Vitamin C nachweisen ließe.

Da bei der Pathologie der C-Avitaminose, also vor allem beim Skorbut, die spontanen Blutungen eine wichtige Rolle spielen, ist es nur natürlich, daß von einer großen Reihe von Forschern die therapeutische Verwendung des Vitamin C in erster Linie bei Krankheiten empfohlen wurde, die mit Blutungen einhergehen. Diese Versuche waren zum Teil auch erfolgreich. So wurden von *Böger* und *Schröder*, *Böger* und *Martin*, ferner von *Sedláček*, *Veil*, *Engelkes*, *Grunke* und *Otto* u. a. bei Purpura und auch bei Hämophilie, von *Vogt* und *Junghans* bei genitalen Blutungen, von *Schneider* und *Widmann* in chirurgischen Fällen, von *Hetényi* bei Colitis gravis und von *Böger* und *Schroeder* bei nephritischen Blutungen auf die Einfuhr von Vitamin C Besserungen und sogar auch Heilungen beschrieben. Auf Grund unserer eigenen Erfahrungen können wir diese Ergebnisse aber bloß zum Teil bestätigen. Es fiel uns auf, daß wir eben bei purpuraartigen Erkrankungen keine so günstigen Ergebnisse feststellen konnten, wie andere Autoren. In zwei Fällen von Purpura vascularis verabreichten wir im Laufe von drei Wochen in mehreren Serien ganz vergebens täglich je 150 mg Ascorbinsäure intravenös; die Blutungen hörten nicht auf. In einem Falle von essentieller Thrombopenie traten gerade zu einer Zeit neuerliche Blutungen auf, da der Organismus nachweislich mit Vitamin C gesättigt war. Bei der Behandlung der akuten nephritischen Blutung hat sich hingegen Vitamin C gut bewährt, wie dies von *Korányi* und *Bentsáth* mitgeteilt worden ist.

Den Mechanismus der Blutstillung hat man sich in derlei Fällen als lokale Steigerung der Capillarresistenz (C. R.) vorzustellen.

Wenn auch spontane Blutungen auf den Vitamin-C-Mangel zurückzuführen sein mögen, so handelt es sich in derlei Fällen immerhin um einen hohen Grad der Vitaminstörung und es ist damit zu rechnen, daß es auch geringere Grade dieser Störung geben mag, bei denen sich spontane Blutungen noch nicht einstellen, aber künstlich hervorgerufen werden können. Nach *Göthlin* eignet sich die Untersuchung der C. R., die auf der quantitativen Messung des *Rumpel-Leedeschen* Symptoms beruht, zum Nachweis der C-Hypovitaminose. Aus unseren bisherigen Untersuchungsergebnissen läßt sich sagen, daß nicht jede C. R.-Senkung als Symptom der Avitaminose aufzufassen ist, sondern nur jene Fälle, bei denen sich nach Einfuhr von Vitamin C eine Steigerung der C. R. einstellt. Bei unseren eigenen Untersuchungen fanden wir die Verminderung der C. R. vornehmlich bei hämorrhagischen Diathesen; unter 12 an Magengeschwür leidenden Kranken bloß einmal, bei Achylikern in keinem Falle. Besonders auffallend war das Verhalten der Diabetiker, bei denen sich außerordentlich niedrige C. R.-Werte fanden: unter 27 Diabetikern fanden wir bei 17 Fällen eine latente Neigung zu Blutungen, bei 9 Kranken war die C. R. so niedrig (unter 10 Hg cm), wie sie im allgemeinen nur bei hämorrhagischen Diathesen zu finden ist. Trotzdem war es bloß bei einem dieser Fälle zu spontanen Blutungen gekommen. Diese niedrigen C. R.-Werte standen weder mit dem Grade der Hyperglykämie, noch mit der etwaigen Azidose, noch mit der Insulinbehandlung in irgendeinem Zusammenhang. Da sie auch durch große Mengen von Ascorbinsäure nicht zu beeinflussen waren, können sie auch nicht als Hypovitaminose angesprochen werden. Wir dachten zunächst an die Möglichkeit, daß die auffallend niedrigen C. R.-Werte vielleicht durch die bei Diabetes häufige Arteriosklerose hervorgerufen werden. Unter 10 an Arteriosklerose leidenden, nichtdiabetischen Kranken fanden wir aber bloß einmal ein ähnliches Verhalten, so daß diese Vermutung wieder fallen gelassen werden mußte. Wahrscheinlich verursacht die diabetische Stoffwechselstörung selbst eine gesteigerte Brüchigkeit der Capillaren; immerhin spielt aber auch das Alter des Kranken eine Rolle, was daraus erhellt, daß bei jugendlichem Diabetes diese Senkung der C. R.-Werte nicht nachzuweisen war.

Wie schon erwähnt, war die Neigung zu Blutungen der Diabetiker durch Ascorbinsäure nicht zu beeinflussen, sie kann daher nicht als C-Avitaminose angesprochen werden. Um so auffallender war die Feststellung *Schroeders*, daß der Diabetiker nach der peroralen Einfuhr von Vitamin C nicht mehr Ascorbinsäure mit dem Harn entleere als vorher. Von den Methoden, welche den Nachweis der C-Hypovitaminose zum Ziele haben, wurde bisher bloß die Untersuchung der C. R. erwähnt. Es gibt aber auch noch andere — insbesondere chemische — Verfahren,

mit deren Hilfe man aus dem verminderten Ascorbinsäuregehalt des Blutes, des Liquors oder des Harns auf das Vorhandensein einer Hypovitaminose schließen kann. Unter normalen Verhältnissen beträgt der Vitamin-C-Gehalt des Blutes 0,7—1,21 mg-% (*Gabbe*), jener des Liquors 0,4—1,9 mg-% (*Plaut* und *Bülow*), während mit dem Harn nach der einstimmigen Meinung der Forscher im Tag 30—35 mg ausgeschieden werden. Bei Hypovitaminosen fand man diese Werte vermindert, allerdings erst dann, wenn die im Organismus aufgestapelten Vitaminvorräte schon ausgeschieden worden waren. Um also den Vitaminbedarf des Organismus feststellen zu können, genügt es nicht, die Gewebssäfte oder den Harn zu einem bestimmten Zeitpunkt zu untersuchen, sondern man muß sich vor allem über den Zustand der Vitamindepots ein klares Bild schaffen. Hierüber gibt die sog. Belastungsprobe Aufschluß.

Über Untersuchungen mit Hilfe der Belastungsprobe finden sich im Schrifttum verhältnismäßig wenige Angaben: Nach den Untersuchungen von *Hess* und *Benjamin* versuchten vor allem *Harris* und *Ray*, *Johnson* und *Zilva*, *Eekelen*, *Emmerie* und *Wolf*, ferner *Schroeder* durch die Einfuhr großer Mengen von Ascorbinsäure die Vorgänge des Vitaminstoffwechsels zu klären. Bei diesen Versuchen wurde die Ascorbinsäure peroral eingegeben. Dabei besteht aber die Möglichkeit, daß ein gewisser Teil der eingeführten Ascorbinsäure im Magen-Darmkanal zugrunde geht, oder ungenügend resorbiert wird.

Verabreicht man einem gesunden Menschen, der genügend vitaminreiche Nahrung zu sich nimmt, täglich 300 mg Ascorbinsäure intravenös, dann wird er — da seine Depots gesättigt sind — die überflüssige Ascorbinsäure entweder sofort (Ausscheidungstypus I) oder mit einer Verspätung von wenigen Tagen (Ausscheidungstypus II) ausscheiden. Das normale Individuum kann demnach nach der intravenösen Belastung das Vitamin C auf zweierlei Art ausscheiden. Es können schon am ersten Tage (Typus I) große Mengen (150—200 mg) Ascorbinsäure ausgeschieden werden, daher empfohlen *Harris* und *Ray*, ferner *Ippen*, zum Nachweis der Hypovitaminose die Ausscheidung nach einer großen Dosis zu beobachten (s. Abb. 1 a). Aus unseren Untersuchungen ging jedoch hervor, daß auch in bezug auf den Vitaminstoffwechsel vollkommen gesunde Individuen den größten Teil des eingeführten Vitamin C nicht am ersten Tage ausscheiden, obwohl zu dieser Zeit die Ausscheidung im Vergleich zu den vorhergehenden Tagen gesteigert ist. Bei der zwei Wochen nach der Sättigung wiederholten Belastung war derselbe Ausscheidungstypus zu beobachten wie bei dem ersten Versuch. Würde es sich in diesem

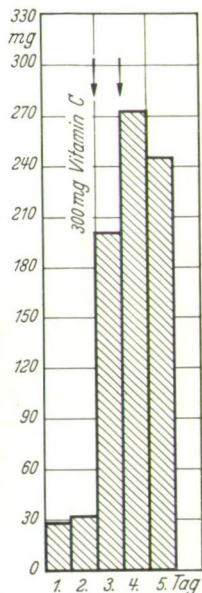


Abb. 1 a. Gesund, Ausscheidungstypus I.

Falle um ein Vitamin-C-Defizit handeln, dann wäre die Ascorbinsäure bei der zweiten Belastung im Sinne des Ausscheidungstypus I sofort ausgeschieden worden. Offenbar wird in diesen Fällen die Ausscheidung durch die Funktion der Nieren (Konzentrations-, Reduktionsfähigkeit?) beeinflusst. Hierfür scheint unsere Beobachtung zu sprechen, daß es uns unter 38 Belastungsversuchen bloß bei einem an chronischer Nephrose und Endocarditis ulcerosa leidenden, im prämortalen Stadium befindlichen Kranken nicht gelungen ist, die Sättigung zu erzielen: nach der

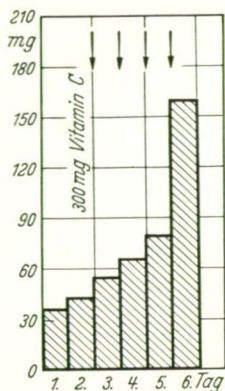


Abb. 1 b. Gesund, Ausscheidungstypus II.

intravenösen Einfuhr von 300 mg Ascorbinsäure betrug im Laufe von 18 Tagen die maximale Ausscheidung 75 mg. Durch die gleichzeitige Bestimmung des Vitamin-C-Gehaltes des Blutes und Harns kann die Frage stets entschieden werden. Für den Ausscheidungstypus II ist demnach bezeichnend, daß die Ausscheidung vom ersten Tage an stufenweise zunimmt und am 4.—5. Tage ihr Maximum erreicht (s. Abb. 1 b). Aus einer einzigen Belastung lassen sich demnach keinerlei Schlüsse ziehen.

Leidet der Kranke hingegen an Vitaminmangel, dann werden durch die eingeführte Ascorbinsäure vor allem die Depots aufgefüllt und erst wenn dies geschehen ist — also wenn der Organismus „gesättigt“ ist — wird der Ascorbinsäuregehalt des Harns zunehmen und zumindest 50% der eingeführten Ascorbinsäure ausgeschieden werden. Wir wollen hier betonen, daß dies bei normaler Nierenfunktion bisher in jedem Falle gelungen ist. Bei Hypovitaminose kann dieser Vorgang auch 10—14 Tage beanspruchen. Die Zeit, in der die Vitaminsättigung des Organismus zustande kommt, stellt das Maß des vorhandenen Vitaminmangels dar.

Zum Nachweis des Vitamin C im Harn bedienen wir uns des jodometrischen Verfahrens (*Harris und Ray, Stepp und Schroeder, Drigalski u. a.*). Die alle 2 bzw. 3 Stunden entnommenen Harnportionen wurden mit  $\frac{1}{5}$  Vol. einer 16%igen Schwefelsäurelösung, sowie mit einigen Tropfen Stärkelösung, als Indicator, versetzt und mit einer n/100 Jodlösung titriert (Einstellung auf eine n/100 Thiosulfatlösung und Standardisierung mit der im Institut *Szent-Györgyi* hergestellten reinen Ascorbinsäure). Von der von uns verwendeten Ascorbinsäure entsprachen 0,97 bis 0,98 mg 1 ccm der n/100 Jodlösung. Die Harnportionen wurden stets ganz frisch untersucht, um die an der Luft rasch erfolgende Oxydation der Ascorbinsäure und deren Verwandlung in Dehydroascorbinsäure zu vermeiden. Die Nachtportionen wurden zu diesem Zwecke mit der 16%igen Schwefelsäure versetzt. Zugleich mit dem jodometrischen Verfahren wurden die Ergebnisse mit der Methode von *Tillmans* in der Modifikation nach *Harris und Ray* kontrolliert: 0,05 ccm einer Dichlor-



phenol-Indophenol-Lösung werden im saueren Medium mit dem Harn bis zur Entfärbung titriert. Zwischen den beiden Verfahren zeigte sich kein wesentlicher Unterschied, obwohl die nach *Tillmans* erzielten Ergebnisse etwas niedriger waren. Außer den Sulfhydrylstoffen, die durch die Einstellung des Harns auf 2,7  $p_H$  nach *Jung* ausgeschaltet werden, sahen wir keine Notwendigkeit, andere im Harn vorkommende reduzierende Stoffe (*Eckelen*, *Emmerie* und *Wolf* oder *Ammon* und *Hinsberg*) auszuschalten. Zu diesem Zweck erscheint uns das jodometrische Verfahren als geeignet, da bei der Ausscheidung der Ascorbinsäure in starker Konzentration die geringe Menge dieser reduzierenden Stoffe nicht in Betracht

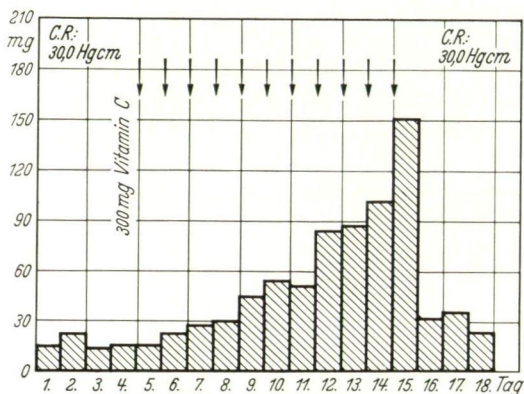


Abb. 2a. Ulcus ventriculi. Belastung nach 35 Tage dauernder reiner Milchdiät.

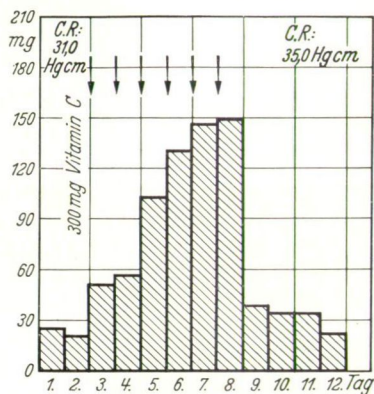


Abb. 2b. Ulcus ventriculi. Belastung nach 6 Tage dauernder reiner Milchdiät.

kommt. Normale Individuen scheiden — andere reduzierende Stoffe mitgerechnet — 20—40 mg Vitamin C aus. Nach der Belastung besteht kein Zusammenhang zwischen der Menge der ausgeschiedenen Ascorbinsäure und der Harnmenge: in dem Harn der einen gesunden Versuchsperson betrug z. B. die Konzentration der Ascorbinsäure 113 mg-%. Die größten Mengen werden in den ersten drei Stunden nach der intravenösen Belastung ausgeschieden, später nimmt die Ausscheidung allmählich ab.

Die in den pathologischen Fällen ausgeführten Belastungsuntersuchungen führten zu einem recht interessanten Ergebnis. Es zeigte sich nämlich, daß bei den an Magengeschwür leidenden Kranken (9 Fälle) während der allgemein verordneten strengen Diät sich eine Hypovitaminose entwickelt, deren Grad in einem geraden Verhältnis zur Strenge und zur Dauer der Diät steht. Bei jenen Geschwürkranken, die längere Zeit hindurch (20—35 Tage) nur gekochte Milch zu sich genommen hatten, stellte sich der Zustand der Hypovitaminose ein, der darin zum Ausdruck gelangte, daß die Ascorbinsäure erst in 7—10 Tagen in gesteigertem Maße ausgeschieden wurde, zur Sättigung kam es noch später. (Der Fall Abb. 2a wurde 31 Tage lang, der Fall Abb. 2b nur 6 Tage lang auf strenger Milchdiät gehalten.)

Scheinbar erreicht aber diese Hypovitaminose nicht so hohe Grade, um sich in der C. R.-Senkung oder aber nach Einfuhr von Vitamin C in der C. R.-Steigerung kund zu geben. Unter den erwähnten Ulcuskranken fanden wir in 4 Fällen ein deutliches Defizit, die C. R.-Senkung konnte aber bloß in einem Falle nachgewiesen werden. In diesem Falle stellte sich nach Verabreichung von Ascorbinsäure eine sehr starke Steigerung der C. R. ein (von 6 Hg cm auf 20 Hg cm). Die außerordentlich hartnäckige Meläna des Kranken, die bis dahin durch keinerlei Behandlung (Ca, hypertonische NaCl-Lösung, Gerulkin usw.) zum Stillstand zu bringen war, hörte nach der Sättigung mit Vitamin C auf.

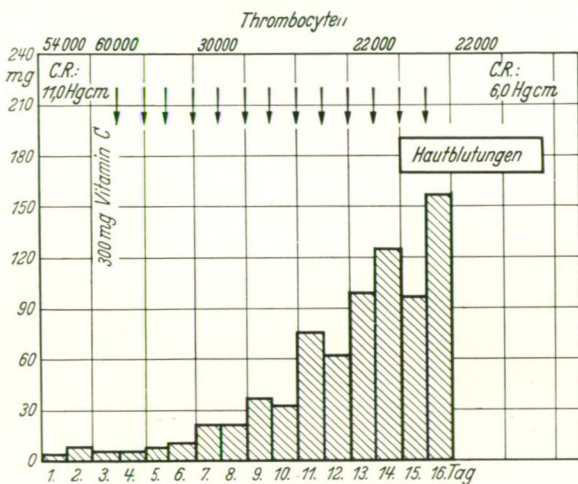


Abb. 3. Essentielle Thrombopenie.

Bei unseren bisher beobachteten Purpurakranken war ein deutliches Vitamin-C-Defizit nachzuweisen: die Sättigung dieser Kranken mit Vitamin gelang erst in 8—13 Tagen. Trotzdem wurde weder die Zahl der Thrombocyten noch die C. R. gesteigert, es kam sogar bei einem thrombopenischen Kranken gerade zur Zeit der „Sättigung“ zu neuerlichen Blutungen (Abb. 3). In einem Falle von Purpura, die im Anschluß an eine Grippe aufgetreten war, konnte außer der Senkung der C. R. auch eine mäßige Thrombopenie nachgewiesen werden (148 000). Zugleich mit der Entfieberung schwanden auch die sich über den ganzen Körper erstreckenden Hautblutungen ohne jede medikamentöse Beeinflussung, die C. R. stieg auf 18 Hg cm, die Zahl der Thrombocyten auf 340 000. Trotzdem war mit Hilfe der nun ausgeführten Vitamin-C-Belastung ein Vitamin-C-Defizit nachzuweisen. Durch diese Ergebnisse finden unsere früheren Feststellungen über das Verhalten der Thrombocyten eine Bestätigung: *Durch die Ascorbinsäure allein wird die Zahl der Thrombocyten weder in normalen noch in pathologischen Fällen beeinflusst.* Über dasselbe Ergebnis berichtet auch Anstett in seiner neuesten Mitteilung.



Die im Zusammenhange mit Infektionskrankheiten auftretenden Thrombopenien können spontan heilen, daher bereitet die Beurteilung der therapeutischen Wirkung nicht geringe Schwierigkeiten, um so mehr, da die Kranken während der Infektionskrankheit zweifellos in den Zustand des Vitamindefizits gelangen. Die während der Rekonvaleszenz (6 Fälle) nach verschiedenen Infektionskrankheiten ausgeführten Belastungsversuche zeigen, daß die Ausscheidung auch hier spät einsetzt. Der Grad des Vitamin-C-Defizits hängt hauptsächlich von der Zeitdauer des fieberhaften Stadiums und der Schwere der Erkrankung ab. Je kürzer die Krankheitsdauer war, um so mehr nähert sich die Ausscheidung dem normalen Typus. Im Anfangsstadium der Fieberkurve enthält der Harn — ohne Belastung in vielen Fällen (insbesondere bei Pneumonie, Typhus) — verhältnismäßig viel Ascorbinsäure (40—60 mg); ob die zu dieser Zeit gesteigerte Reduktionsfähigkeit des Harns tatsächlich der Ascorbinsäure zu verdanken ist, muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Parallel mit der Entfieberung geht auch die allmähliche Abnahme der Ausscheidung der Ascorbinsäure einher. Es ist möglich, daß das in der Rekonvaleszenz vorhandene Vitamindefizit auf die gesteigerte Ausscheidung während des Fiebers zurückzuführen ist, obwohl dieser Annahme der Umstand widerspricht, daß die Kranken während der Fieberperiode nach Belastung Vitamin C nicht in gesteigertem Maße ausscheiden (*Schroeder*), was auch durch unsere intravenösen Belastungsversuche (5 Fälle) eine Bestätigung erfährt (s. Abb. 4). Das Einsetzen der Ausscheidung stimmt zeitlich nicht immer mit der Entfieberung überein.

Der Diabetiker (8 Fälle) zeigt nach der intravenösen Einfuhr der Ascorbinsäure dasselbe Verhalten, wie ein normales Individuum (s. Abb. 5). In ganz wenigen Fällen wies allerdings die Ausscheidung eine geringe Verzögerung auf, doch konnten wir auch in diesen Fällen schon am 6. Tage im Harn zumindest 50% der eingeführten Ascorbinsäure nachweisen. Die

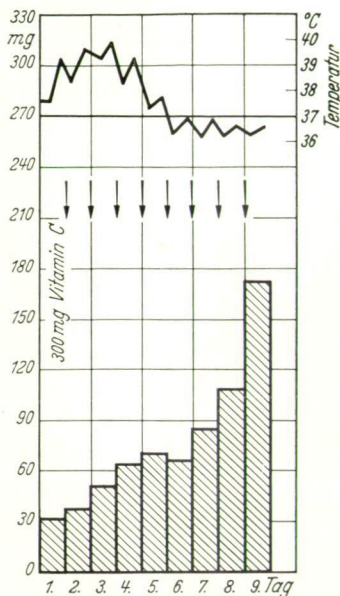


Abb. 4. Parotitis epidem. Fieberperiode.

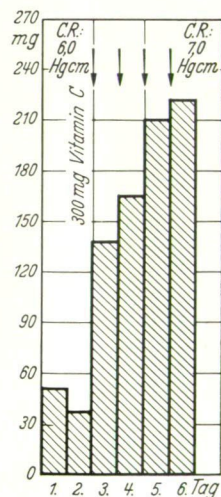


Abb. 5. Diabetes, normaler Ausscheidungstypus.

widersprechenden Befunde *Schroeders* bei Diabetikern sind unseres Erachtens vielleicht damit zu erklären, daß bei der peroralen Einfuhr manchmal ein großer Teil des Vitamins durch die Bakterien zerstört wird, bevor dieses noch resorbiert werden konnte (*Stepp* und *Schroeder*).

*Zusammenfassend* dürfen wir demnach über unsere Untersuchungsergebnisse folgendes sagen: Zwischen dem normalen Zustand und dem Skorbut gibt es eine lange Reihe von Hypovitaminosen verschiedenen Grades, wie dies auch von *Szent-Györgyi* angenommen worden ist. Die Senkung der C. R., sowie die Verminderung der Menge der Ascorbinsäure im Harn stellen Anzeichen einer Hypovitaminose höheren Grades dar. Zum Nachweis eines geringeren Vitaminmangels, eines Vitamindefizits, eignet sich nur die Belastungsprobe. Nicht jede C. R.-Senkung bedeutet zugleich auch eine Hypovitaminose. Die Neigung zu Blutungen der Diabetiker und, wie es scheint, auch ein großer Teil der hämorrhagischen Diathesen lassen sich nicht ohne weiteres auf den Mangel an Ascorbinsäure zurückführen (ausgenommen natürlich die ausgeprägten Fälle von Skorbut u. dgl.). In normalen Fällen wird die Zahl der Thrombocyten durch die Ascorbinsäure nicht beeinflusst; auch in den bisher beobachteten pathologischen Fällen erwies sie sich als wirkungslos. In praktischer Hinsicht ist die Erkenntnis des Umstandes wichtig, daß der Organismus bei Infektionskrankheiten oder bei lange anhaltender, einseitiger Diät in den Zustand der Hypovitaminose gelangen kann, ohne daß diese in der Form von latenter Bluterbereitschaft zum Ausdruck gelange. Man hat daher in derartigen Fällen für die entsprechende Versorgung der Kranken mit Vitamin zu sorgen.

### Schrifttum.

- Ammon* u. *Hinsberg*: Klin. Wschr. 1936 I, 85. — *Anstett*: Z. exper. Med. 97, 214 (1935). — *Armentano*: Z. exper. Med. 97, 4—5, 630 (1936). — *Böger* u. *Martin*: Münch. med. Wschr. 1935 I, 899. — *Böger* u. *Schroeder*: Klin. Wschr. 1934 I, 842. — Münch. med. Wschr. 1934 II, 1335. — *Böger* u. *Martin*: Münch. med. Wschr. 1935 I, 899. — *Drigalski*: Klin. Wschr. 1935 II, 338. — *Eekelen*, *Emmerie* u. *Wolf*: Acta brev. neerl. Physiol. 3, 168 (1933); 4, 3 (1934). — *Engelkes*: Lancet II, 1285 (1935). — *Gabbe*: Klin. Wschr. 1934 II, 1389. — *Göthlin*: Klin. Wschr. 1932 II, 1469. — *Grunke* u. *Otto*: Med. Klin. 1936 I, 52. — *Harris* u. *Ray*: Lancet I, 71 (1935). — *Hess* and *Benjamin*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 31, 855 (1934). — *Hetényi*: Klin. Wschr. 1935 II, 1470. — *Ippen*: Schweiz. med. Wschr. 1935 I, 431. — *Johnson* u. *Zilva*: Biochem. J. 28, 1393 (1934). — *Jung*: Schweiz. med. Wschr. 1935 I, 899. — *Korányi* u. *Bentsáth*: Orv. Hetil. (ung.) 1935, Nr. 14. — *Plaut* u. *Bülow*: Klin. Wschr. 1934 II, 1744; 1935 I, 276. — *Schneider* u. *Widmann*: Klin. Wschr. 1935 II, 1454. — *Schroeder*: Klin. Wschr. 1935 I, 484. — *Szent-Györgyi*: Dtsch. med. Wschr. 1935 I, 431. — *Stepp* u. *Schroeder*: Klin. Wschr. 1935 I, 147. — *Tillmans* u. *Hirsch*: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. 63, 1 (1932). — *Vogt*: Münch. med. Wschr. 1935 I, 263.